

ÜBER DIE WIRKUNG DER β -REZEPTORENBLOCKER
PRACTOLOL UND PROPRANOLOL
AUF DAS HYPERKINETISCHE HERZSYNDROM (HHS)

Monika Deubzer

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556029_0028

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. N. ZÖLLNER

ÜBER DIE WIRKUNG DER β -REZEPTORENBLOCKER
PRACTOLOL UND PROPRANOLOL
AUF DAS HYPERKINETISCHE HERZSYNDROM (HHS)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Monika Deubzer
aus Weiden

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. LYDTIN
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. N. ZÖLLNER
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 7. 1974



INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	5
1.1.	Das hyperkinetische Herzsyndrom	5
1.1.1.	Definition der funktionellen kardiovaskulären Störungen	5
1.1.2.	Historische Entwicklung	5
1.1.3.	Gegenüberstellung der Arbeiten von Starr - Holmgren - Gorlin	7
1.1.4.	Definition des HHS	11
1.1.5.	Diagnose des HHS	11
1.1.5.1.	Differentialdiagnose der Hyperzirkulation	11
1.1.5.2.	Symptomatologie und Befunde (in Tabellen aufgeführt)	12
1.1.5.3.	Hämodynamik	14
1.1.6.	Pathophysiologie des HHS	15
1.2.	β -Rezeptorenblocker	17
1.2.1.	Geschichtliche Entwicklung des Rezeptorenbegriffes	17
1.2.1.1.	Wirkung der Mutterkornextrakte	17
1.2.1.2.	Zuordnung der gegensinnigen adrenergen Wirkungen auf α - bzw. β -Rezeptoren	18
1.2.1.3.	Untergruppen von β -Rezeptoren	19
1.2.2.	β -Rezeptorenblocker	20
1.2.2.1.	Definition	20
1.2.2.2.	Einteilung	21
1.3.	Anwendung von β -Rezeptorenblockern beim HHS	24
1.3.1.	Wirkung auf die Hämodynamik	25
1.3.2.	β -Rezeptorenblocker als diagnostisches Hilfsmittel	28
2.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
	(Bestimmung des Herzminutenvolumens bei HHS-Patienten mittels Farbstoffverdünnungsmethode vor und nach Gabe von Practolol bzw. Propranolol)	29
2.1.	Methodik	29
2.1.1.	Patientengut	29

2.1.2.	Versuchsablauf	31
2.1.3.	Auswertung	32
2.2.	Ergebnisse	33
2.3.	Diskussion	39
2.4.	Zusammenfassung	41
2.5.	Therapievorschlag	42
3.	LITERATURVERZEICHNIS	44

1. E I N L E I T U N G

1.1. DAS HYPERKINETISCHE HERZSYNDROM

1.1.1. DEFINITION DER FUNKTIONELLEN KARDIOVASKULÄREN STÖRUNGEN

Die funktionellen, kardiovaskulären Störungen - unter diesen allgemeinen, umfassenden Begriff fällt auch das HHS - können definiert werden als anfallsweise auftretende oder andauernde, abnorme Funktionen des Herzkreislaufsystems mit gestörter Regulation bei morphologisch intakten Organen. Dabei spielen psychosomatische Beziehungen eine wichtige Rolle in der Ätiopathogenese; so sind Unruhe, Angst, Spannungsgefühle und Depressivität Teilaspekte der gestörten Emotionalität. Die variable Reaktionsbereitschaft jedes einzelnen Patienten führt zu einem erheblichen Wechsel im Beschwerdebild, sowohl im Verlauf eines Krankheitsbildes als auch im Vergleich der verschiedenen Krankheitsbilder (LYDTIN, 1974, i. Druck).

1.1.2. HISTORISCHE ENTWICKLUNG

Ein Komplex von funktionellen, kardiovaskulären Störungen wurde erstmals 1871 von DA COSTA beschrieben; er nannte es "irritable heart"

(später in der medizinischen Literatur auch als Da-Costa-Syndrom zu finden). PEABODY und Mitarbeiter (1918) beobachteten in der Armee ähnliche Fälle, ebenso wie KESSEL und HYMANN (1923) bei Zivilpersonen; die beiden letzten Autoren sprachen in ihrer Studie von einer "Autonomic Imbalance". Da die Symptome, die ein Untersucher bei seinen Patienten fand, sich nicht völlig mit den Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen deckten, entstand eine Vielzahl von Bezeichnungen; so deutete BANSI (1929) 7 Fälle mit ungeklärtem, erhöhtem Herzminutenvolumen als "Präbasedow" und LEWIS (1940) faßte die an Soldaten erhobenen Befunde bzw. Beschwerden, z. B. unbegründete Atemlosigkeit, Palpitationen, praecordialer Schmerz, leichte Ermüdbarkeit, Nervosität, als "Effort Syndrom" zusammen. Erschwerend für die Bildung eines einheitlichen Begriffes war zweifellos die ungeklärte Ätiopathogenese des Krankheitsbildes ("The picture drawn is in many ways a picture without a central motive to fix the attention" - LEWIS, 1940).

Folgende Schlagworte wurden - je nach Wahl der Leitsymptome - weitgehend synonym gebraucht: "Herzneurose", "Angina pectoris vasomotorica", "neurozirkulatorische Dystonie", "vasomotorische Neurose", "vasoneurotischer Symptomenkomplex", "Sympathikotonie" (weitere Synonyme siehe Tab.1). Die bisher aufgeführten Begriffe weisen primär nicht auf ein erhöhtes Herzminutenvolumen hin (ein Hauptmerkmal des HHS), schließen es aber auch nicht aus.

TABELLE 1

Funktionelle kardiovaskuläre Syndrome

Internistisches Schrifttum	Psychiatrisches Schrifttum
Funktionelle Angina pectoris	Angstneurose
Angina pectoris vasomotorica	Anxiety reaction (syndrome)
Nervöses Herzklopfen	Herzphobie
Vegetative Ruhetachykardie	Herzhypochondrie
Hyperkinesis cordis	Herzangstsyndrom
Irritable Heart (Da Costa-Syndrom)	Herzneurose
Neurozirkulatorische Asthenie (Dystonie)	Vasomotorische Neurose
Effort Syndrom	
Essential hyperkinemia	
Hyperkinetisches Herzsyndrom	
Vasoregulatorische Asthenie	
Sympathikovasale Krise	
Vagovasale Synkope	
Hypertone Regulationsstörung	
Hypotone Regulationsstörung	
Kardialgie	

1.1.3. GEGENÜBERSTELLUNG DER ARBEITEN VON STARR - HOLMGREN - GORLIN

1942 berichtete STARR in einer umfassenden Kreislaufstudie u. a. über eine Hyperzirkulation, die bei stationären Patienten und bei gesunden Personen, vermutlich infolge ihrer momentanen Aufregung, beobachtet wurde. In 17 Fällen fand STARR (STARR und JONAS, 1943) ein erhöhtes Herzminutenvolumen als primäre Störung; er bezeichnete dies als "essential hyperkinemia".

Der erste Eindruck dieser Patienten wies auf eine Hyperthyreose hin; auch war bei fünf von ihnen die Schilddrüse leicht vergrößert, der Grundumsatz jedoch lag in allen Fällen im Normbereich. Es zeigte sich, daß alle Patienten untergewichtig waren und 13 hielten sich für "nervös". STARR versuchte die gefundenen Ergebnisse mit Hilfe eines Schilddrüsenhormons zu erklären, das, ohne den Stoffwechsel zu beeinflussen, allein den Kreislauf stimuliert (STARR u. JONAS, 1943).

1957 beschrieben HOLMGREN und Mitarbeiter 12 Patienten, die über subjektive Herzsymptome klagten, ohne klinische Zeichen einer Herzkrankung zu bieten.

Auffallend waren eine verminderte Arbeitskapazität (auf das normale Herzvolumen, Blutvolumen und Totalhämoglobin bezogen) und eine hohe Pulsfrequenz beim Orthostaseversuch. Im EKG traten während und nach Belastung Veränderungen auf, wie sie bei einem erhöhten Sympathikotonus gefunden werden. Die Rechtsherzkatheterisation zeigte normale Druckverhältnisse im rechten Vorhof und Ventrikel und in der Pulmonalarterie, außerdem ein normales Schlagvolumen; dagegen beobachteten HOLMGREN und Mitarbeiter ein hohes HMV und eine verminderte arterio-venöse Sauerstoff-Differenz, wobei sich die Abnahme der Arbeitskapazität und der arterio-venösen O₂-Differenz direkt proportional zueinander verhielten (HOLMGREN et al., 1957).

Da HOLMGREN und Mitarbeiter die Ursache der funktionellen Änderungen in einer Störung der Vasoregulation sahen, verbunden mit relativer Vasodilatation und großem "blood flow", bezeichneten sie das Syndrom als "Vasoregulatory Asthenia".

Bei Belastung stieg die Durchblutung der arbeitenden Muskeln (auf das HMV bezogen) geringer an als normalerweise, da die bereits vorher bestandene erhöhte Gewebsdurchblutung weiter erhalten blieb (eine mögliche Erklärung für die verminderte Arbeitskapazität) (HOLMGREN et al., 1957).

Im Gegensatz zu HOLMGREN stellten GORLIN und Mitarbeiter die kardialen Befunde in den Vordergrund.

Sie untersuchten 8 Patienten, bei denen ein präkordiales, systolisches Geräusch, eine Ventrikelhypertrophie im EKG und im Röntgenbild häufig stark gefüllte Lungengefäße auffielen. Es wurden ebenfalls ein erhöhtes HMV und eine periphere Vasodilatation festgestellt, wobei die Ruhefrequenz normal, das Schlagvolumen dagegen erhöht war (GORLIN et al., 1959).

GORLIN folgerte, daß die gesteigerte Kontraktilität des Ventrikels zusammen mit dem erhöhten, systolischen Auswurf pro Herzaktion zu einer peripheren Vasodilatation führt (besonders in den Muskel- und Splanchnicusgefäßen); der erniedrigte periphere Widerstand wird mit als Hauptmerkmal angegeben. Ob dies primär durch Ausschüttung von adrenergen Substanzen oder sekundär durch Vermittlung der Barorezeptoren geschieht, wurde offen gelassen.

GORLIN und Mitarbeiter betonten als Unterschied zu HOLMGRENS Arbeitskreis, der nach intensivem Training eine Normalisierung des Kreislaufverhaltens bei seinen Patienten feststellte, daß sie keinen

Trainingseffekt beobachten konnten; denn 4 der 8 Patienten befanden sich bereits zur Zeit der Untersuchungen in einem guttrainierten Zustand. Auch war der O_2 -Bedarf bei Belastung normal, Müdigkeitssymptome fehlten.

In der Prognose des Krankheitsbildes befürchteten BRACHFELD und GORLIN den Übergang der Ventrikelhypertrophie in eine -dilatation und damit das Auftreten einer manifesten Herzinsuffizienz; bei einigen Patienten entwickelte sich nach Jahren eine Herzinsuffizienz (BRACHFELD und GORLIN, 1959).

GORLIN trennte das von ihm beobachtete Krankheitsbild ausdrücklich von der vasoregulatorischen Asthenie HOLMGRENScher Prägung; er nannte es "hyperkinetic heart syndrome" (GORLIN, 1962).

Das von GORLIN geprägte Schlagwort "hyperkinetisches Herzsyndrom" wird von den späteren Autoren aufgegriffen, jedoch mit der HOLMGRENSchen Definition unterlegt.

1.1.4. DEFINITION DES HHS

"Das hyperkinetische Herzsyndrom ist gekennzeichnet durch (im Vergleich zu Normalpersonen) überhöhte Werte des Herzminutenvolumens, der Ruhefrequenz, des Anstiegs der Pulsfrequenz bei Belastung, der kardialen Kontraktilität und der Muskeldurchblutung bei vermindertem peripheren Strömungswiderstand; es fehlen pathologisch-anatomisch oder hormonell faßbare Ursachen. Die körperliche Leistungsfähigkeit ist eingeschränkt, und die Patienten klagen über eine Vielzahl überwiegend auf das Herz bezogener Beschwerden" (LOHMÜLLER und LYD-TIN, 1969).

1.1.5. DIAGNOSE DES HHS

1.1.5.1. Differentialdiagnose der Hyperzirkulation

Bevor die Diagnose des hyperkinetischen Herzsyndroms gestellt werden kann, müssen organische Erkrankungen mit Hyperzirkulation ausgeschlossen werden. STARR (1942) beobachtete in der bereits erwähnten Kreislaufstudie eine Hyperzirkulation am häufigsten bei Hyperthyreose ohne Herzkomplicationen, bei offenem ductus arteriosus, Anämie, extremer Kachexie und nach Lobektomie einer Lunge, seltener bei chronischen Lungenerkrankungen, peripherem arterio-venösen Aneurysma, Hypertension und febrilen Erkrankungen. Als weitere Ursachen eines erhöhten Herzminutenvolumens sind bekannt: Morbus Paget, Beri-Beri, chronische Hepatopathie (siehe auch Tab. 2).

TABELLE 2

Differentialdiagnose der Hyperzirkulation

1. Hyperthyreose	8. chronischer Alkoholabusus
2. Anämie	9. Gravidität
3. arterio-venöse Fistel	10. Emphysem
4. gefäßreiche Tumoren	11. Dumping-Syndrom
5. Morbus Paget	12. akute intermittierende Porphyrie
6. Beri-Beri	13. Phäochromocytom mit überwiegender Adrenalinproduktion
7. Leberzirrhose	

1.1.5.2. Symptomatologie und Befunde (in Tabellen aufgeführt)

TABELLE 3

Beschwerdespektrum des HHS

-
- | | |
|--|---|
| 1. "Herzbeschwerden" | z. B. Palpitationen; Tachykardie; unbestimmtes, Stunden bis Tage andauerndes (pseudoanginöses) Druckgefühl in der Herzgegend; "Herzstechen"; "Herzstolpern" |
| 2. verminderte körperliche Leistungsfähigkeit | - rasche Erschöpfbarkeit |
| 3. Globusgefühl | |
| 4. Schwindelgefühl | Zwang zu tiefem Durchatmen, "Reifengefühl", Gefühl der Atemnot (ähnlich wie bei nervösem Atmungssyndrom) |
| 6. Ohrensausen | |
| 7. Hitzegefühl | |
| 8. Kopfschmerzen | |
| 9. Schweißausbruch | |
| 10. Tremor - motorische Unruhe | |
| 11. Schlafstörungen - ängstliche Gespanntheit | |
| 12. Parästhesie - Taubheitsgefühl, inneres Kältegefühl | |
| 13. kalte Hände und Füße | |
-

TABELLE 4

Befundspektrum bei HHS

1. Tachykardie	} z. T. in Ruhe
2. vergrößerte Blutdruckamplitude (durch Erhöhung des systolischen Druckes) labile Blutdruckregelung im Stehversuch	
3. Pulsqualität: pulsus celer et altus	} vor allem bei Belastung
4. hebender, schnellender Herzspitzenstoß an normaler Stelle	
5. systolische (Strömungs-) Geräusche über dem Herzen	
6. Strömungsgeräusche über den Venen (venous hum)	
7. dritter Herzton (protodiastolischer Galopp)	
8. kalte, feuchte Akren	
9. Tremor	
10. Gesichtsrötung	
11. sympathikotone EKG-Veränderungen (besonders bei Stehversuch)	

Befunde bei fakultativen Untersuchungen

12. Ansprechen auf β -Rezeptorenblocker
13. überhöhtes HMV in Ruhe und bei Belastung
14. überhöhte Ruhedurchblutung der Muskulatur
15. überhöhte kardiale Kontraktilität
16. überhöhte Auswurftrate des Blutes aus dem Herzen
17. erniedrigte arterio-venöse Sauerstoffdifferenz
18. verminderte körperliche Belastbarkeit
(Ergometerbelastung)

1.1.5.3. Hämodynamik

Neben der unspezifischen, vegetativen Symptomatologie (siehe Tab. 3 und 4) ist definitionsgemäß vor allem die allgemeine Hyperzirkulation bei erniedrigtem peripherem Widerstand pathognomonisch für das HHS. Ebenso wie die bereits zitierten Autoren HOLMGREN und GORLIN haben sich auch GRAF und STRÖM mit dem Krankheitsbild der vasoregulatorischen Asthenie befaßt. Sie untersuchten die periphere Durchblutung in Ruhe, während und nach Belastung mit Hilfe der Occlusionsplethysmographie. Dabei fiel neben der erhöhten Muskeldurchblutung eine abnorme Durchblutungsverteilung bei den VA-Patienten auf.

Sie fanden, daß die Durchblutung in Unterarm und Wade (wahrscheinlich vorwiegend in der lokalen Skelettmuskulatur) erhöht, in Hand und Fuß (vorwiegend in der lokalen Haut) dagegen verringert war. Dementsprechend war der Strömungswiderstand in Unterarm und Wade vermindert (durch Abnahme des basalen Tonus der Widerstandsgefäße?) und in Hand und Fuß erhöht (vermutlich durch einen erhöhten Vasokonstriktortonus in den Hautgefäßen). Außerdem war das körperliche Arbeitsvermögen im Durchschnitt auf 64 - 74 % des aus der Gesamthämoglobinmenge errechneten Wertes vermindert. Die Herzfrequenz war in Ruhe erhöht, der arterielle Mitteldruck leicht erhöht, die Atemfrequenz aber normal. Mit steigender Intensität der Beschwerden und Symptome, über die die Patienten klagten, wurde ein stärkeres Abweichen der Kreislaufgrößen vom normalen Streuungsbereich beobachtet (GRAF und STRÖM, 1966, a).

Während der Beinarbeit stieg die Lactatkonzentration im arteriellen Blut bei den VA-Patienten, bezogen auf die absolute Arbeitsbelastung (400 - 600 kpm/min) stärker an, auf die relative Arbeitsbelastung (HF 170/min) bezogen, dagegen geringer als bei den Kontrollpersonen. Auch war die Unterarmdurchblutung während der Beinarbeit im Durchschnitt 2-3 mal höher, die Handdurchblutung geringer als bei den gesunden Vergleichspersonen. Es zeigte sich also eine abnorme Durchblutungsverteilung auch bei körperlicher Arbeit, wobei ein größerer Teil des HMV als normalerweise durch die ruhende Skelettmuskulatur

strömte und somit der arbeitenden Skelettmuskulatur verloren-ging (GRAF und STRÖM, 1966, b).

1.1.6. PATHOPHYSIOLOGIE DES HHS

Bereits STARR und JONAS beobachteten, daß Adrenalin-Injektionen bei gesunden Personen das gleiche klinische Bild auslösten, wie es die Patienten mit einer essential hyperkinemia zeigten. Doch hoben sie einen wichtigen Unterschied hervor: bei der essential hyperkinemia bestand weder ein Hypertonus, noch eine erhöhte basal metabolic rate, wie es nach einer Injektion von Adrenalinchlorid der Fall war (STARR und JONAS, 1943). Viele Jahre später fanden GRAF und STRÖM ebenfalls eine erhöhte Adrenalin-Sensibilität bei ihren VA-Patienten. Da die Symptome der "vasoregulatory asthenia" durch Adrenalin-Gabe reproduziert werden konnten, lag die Annahme eines kausalen Zusammenhanges nahe.

Sie gaben Adrenalin und Noradrenalin in einer intravenösen Infusion und erhöhten schrittweise die Dosis bis zur individuellen Toleranzgrenze. Dabei beobachteten sie die subjektiven Symptome, über die VA-Patienten und Kontrollpersonen klagten: z. B. anfallsweises Herzklopfen, praecordiale Schmerzen, Schwindelgefühl, Tremor, Dyspnoe, Hitzewellen, Nervosität, allgemeines Unwohlsein u. ä. (also Beschwerden, die das Krankheitsbild der vasoregulatorischen Asthenie bzw. des hyperkinetischen Herzsyndroms mit kennzeichnen). Im Gegensatz zu den Kontrollpersonen reagierten die VA-Patienten mit einer erhöhten Anzahl von Symptomen auf das zugeführte Adrenalin; außerdem sah man einen zusätzlichen Anstieg der Beschwerden, je geringer die Belastbarkeit der Patienten war. Noradrenalin rief dagegen bei den beiden Personengruppen eine Reaktion in umgekehrter Reihen-

folge hervor. So war die Toleranzdosis für Adrenalin bei den VA-Patienten im Durchschnitt um 35 - 40 % geringer als bei den gesunden Vergleichspersonen, die Toleranzdosis für Noradrenalin jedoch um 13 % höher. Die Untersuchung der Catecholaminausscheidung im Urin der VA-Patienten zeigte jedoch keine deutliche Erhöhung, darum sprachen GRAF und STRÖM von einer gesteigerten Aktivität der sympathischen Erfolgsorgane auf Grund einer erhöhten Sensibilität (GRAF und STRÖM, 1966, c).

Auch eine normale Catecholaminausscheidung im Urin schließt einen erhöhten Catecholaminstoffwechsel nicht unbedingt aus, da Adrenalin bzw. Noradrenalin möglicherweise auch in noch nicht erfaßten Abbauprodukten ausgeschieden werden können. Dazu könnte ein erhöhter Catecholaminsatz zwischen -Speichern und -Rezeptoren durchaus auf den kleinen Raum zwischen beiden begrenzt sein und weder im Plasmacatecholaminspiegel noch in der Catecholamin-Urinausscheidung erfaßbar sein. Inwieweit die Bestimmung von Catecholabbauprodukten, z. B. des Nor-Metanephrin oder der Dopamin- β -Hydroxylase, hier bessere Einsicht vermitteln kann, muß, da entsprechende Befunde vorerst fehlen, offen bleiben. Die Pathophysiologie des HHS ist bis heute noch nicht vollkommen geklärt, doch spricht man allgemein von einem "erhöhten adrenergen Antrieb".

Neue und interessante Gesichtspunkte zur Erklärung der Ätiologie und Pathophysiologie des Syndroms zeigte eine psychosomatische Untersuchung bei HHS-Patienten.

Bei 7 von 12 Patienten fiel ein schwacher bis lascher Händedruck auf, bei überraschend kräftig gebauten Menschen - ein Hinweis auf eine deutliche Drosselung des aktiv-aggressiv-motorischen Herangehens an die Welt. Die tiefenpsychologische Exploration machte in den frühesten Kindheitserinnerungen allerschwerste Aggressionen deutlich (signifikant gehäuft), die durch die Umwelt, z. B. durch die Eltern mit Hilfe von Strafen, verdrängt

wurden. Diese Verdrängung war jedoch nicht völlig geglückt, sondern noch bewußtseinsnah und führte zu Widersprüchlichkeiten. Die noch weiterhin vorhandenen Impulse lösten die Tachykardie und gesteigerte periphere Durchblutung aus. Es kam zu einer dauernden Drosselung der motorischen Endaktivitäten und jede tatsächliche Handlung erforderte daher eine überhöhte Leistung.

Als psychotherapeutische Konsequenz muß man dem Patienten helfen, die unbewußte Aktions-"Endauskupplung" aufzuarbeiten und ihn hinführen zu einem angstfreien, adäquaten Umgehenkönnen mit den eigenen Kraftpotentialen (ZANDER und ZÖLLNER, 1969).

1.2. β -REZEPTORENBLOCKER

1.2.1. GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG DES REZEPTORBEGRIFFES

1.2.1.1. Wirkung der Mutterkornextrakte

DALE verwandte 1906 zum ersten Mal den pharmakologischen Rezeptorbegriff auch im adrenergen System. An verschiedenen Organen mehrerer Tierspezies zeigte er, daß die erregenden Adrenalinwirkungen durch Mutterkornextrakte aufgehoben werden können. Die Hemmwirkung des Adrenalin (wie z.B. die durch Adrenalin induzierte Tonussenkung der Darm- und Bronchialmuskulatur) wurde dagegen durch die Mutterkornextrakte nicht beeinflußt. Den sogenannten Adrenalinumkehr-effekt, d.h. den durch Adrenalin ausgelösten Blutdruckabfall nach vorheriger Gabe von Mutterkornextrakten, erklärte er mit dem Vorhandensein zweier funktionell gegensinnig wirkender adrenerger Rezeptoren in einem Organ.

In den folgenden Jahren wurde diese Theorie durch eine andere Hypothese vorübergehend verdrängt, in der die gegensinnigen adrenergen Impulse durch unterschiedliche Überträgerstoffe (Sympathine E und I, später mit Adrenalin und Noradrenalin gleichgesetzt) erklärt wurden (CANNON und ROSENBLUETH, 1937).

1.2.1.2. Zuordnung der gegensinnigen adrenergen Wirkungen auf α - bzw. β -Rezeptoren

Zweiundvierzig Jahre nach der Veröffentlichung von DALE untersuchte AHLQUIST (1948 und 1966) die Wirkstärken aequimolarer Dosen mehrerer einander ähnlicher Catecholamine an verschiedenen sympathisch innervierten Organen. Er charakterisierte die Rezeptoren als unterschiedliche spezifische Erregbarkeitsmuster bestimmter Organe gegenüber sympathikomimetisch wirksamen Substanzen. Diese Einteilung ordnete dem α -Rezeptor die meisten erregenden Sympathikuswirkungen zu: Gefäßverengung, Uteruskontraktion, Kontraktion des Ureters und des musculus dilatator pupillae, dazu als hemmende adrenerge Funktion die Verminderung der Darmmotorik. Umgekehrt wurden dem β -Rezeptor die meisten hemmenden Sympathikusfunktionen übertragen: Gefäßerweiterung, Erschlaffung der Uterus- und Bronchialmuskulatur und als erregende Funktion die stimulierende Wirkung des Sympathikus auf das Herz. Adrenalin erwies sich in diesen Untersuchungen als der stärkere, physiologische α - und β -Rezeptorenstimulator, dessen Wirkung auf die β -Rezeptoren nur von dem synthetischen Isoprenalin übertroffen wird. Die von AHLQUIST getroffene Einteilung stimmte sowohl in der Zahl der Rezeptorarten als auch in der Forderung nach Vorhandensein beider Rezeptoren in manchen Organen mit den Schlußfolgerungen von DALE überein: an den peripheren Gefäßen

sowie am Uterus wirken die beiden Rezeptorarten gegensinnig, am Darm gleichsinnig; dabei fallen α - und β -Rezeptoren weitgehend mit DALEs Erregungs- und Hemmungsrezeptoren zusammen. Als wichtigsten Unterschied zu DALEs Vorstellungen schrieb AHLQUIST die adrenergen Stimulationswirkungen am Herzen den β -Rezeptoren zu. Er erklärte dadurch, weshalb die klassischen Sympathikolytica, die praktisch ausnahmslos an den α -Rezeptoren wirksam sind, die Adrenalinwirkungen am Herzen nicht aufheben. Die grundsätzlichen Vorstellungen von AHLQUIST wurden durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt und allgemein akzeptiert; trotzdem ist die Diskussion über die adrenergen Rezeptoren, d.h. über die Zahl und ihre Zuordnung zu bestimmten adrenergen Mechanismen, heute noch nicht abgeschlossen. Die pharmakologische Theorie der adrenergen Rezeptoren ist noch ein überwiegend biologisches Konzept, das experimentelle Beobachtungen an Geweben und Organen erklären soll und primär mit keinem biochemischen Begriffsinhalt ausgestattet wurde (AHLQUIST, 1966). "Demnach ist der adrenerge Rezeptor als der molekulare Strukturanteil in oder an der Zelle des Erfolgsorgans zu definieren, mit dem die Moleküle der adrenergen Überträgerstoffe reagieren, wodurch die für sie charakteristische Reizbeantwortung des Erfolgsorgans induziert wird." (LYDTIN, 1970)

1.2.1.3. Untergruppen von β -Rezeptoren

Die Annahme, daß der β -Typ im adrenergen Rezeptorsystem eine einzige Rezeptorpopulation bezeichnet, wurde durch Untersuchungen von LANDS und Mitarbeitern in Frage gestellt. Sie zeigten, daß zwei getrennte Rezeptortypen in dieser Gruppe eingeschlossen sind (β -I und β -2).

LANDS und Mitarbeiter verglichen in einer Studie die relative Wirksamkeit einer Serie von sympathikomimetischen Aminen auf die Fettsäurenmobilisation im Fettgewebe (der Ratte), auf die Herzstimulation (beim Kaninchen), auf die Bronchodilatation (beim Meerschweinchen) und auf die Vasodepression (beim Hund). Sie fanden dabei eine bemerkenswerte Ähnlichkeit zwischen den relativen Wirkstärken auf die Lipolyse und Herzstimulation einerseits und auf die Bronchodilatation und Vasodepression andererseits. Die Berechnung der korrelierenden Koeffizienten verdeutlichte diese Übereinstimmung; ein Vergleich der beiden Gruppen untereinander jedoch ergab keine Korrelation. Lipolyse und Herzstimulation wurden dem β -1 Typ, Bronchodilatation und Vasodepression dem β -2 Typ zugeordnet (LANDS et al., 1967).

1.2.2. β -REZEPTORENBLOCKER

1.2.2.1. Definition

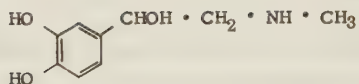
Durch die Entwicklung von Substanzen, die eine selektive Blockade, z.B. der β -Rezeptoren, ermöglichten, wurde AHLQUISTs Theorie ebenfalls bestätigt. Als spezifischer Rezeptorenblocker ist eine Substanz zu bezeichnen, die ohne eigene adrenerge Impulse zu übermitteln, entweder nur die typische Reaktion des Erfolgsorganes auf α -oder nur die auf β -Stimulation aufhebt. Die bis jetzt klarste Definition eines adrenergen β -Rezeptorenblockers beinhaltet eine spezifische, kompetitive (und damit reversible) Blockade der als typische β -adrenerge Effekte klassifizierten Wirkungen einer adrenergen Stimulation (BARRET und FITZGERALD, 1968).

1.2.2.2. Einteilung

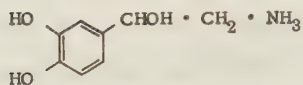
Die erste Substanz, die diesen Kriterien eines β -Rezeptorenblockers entsprach und allgemein anerkannt wurde, war Dichlorisoprenalin (POWELL und SLATER, 1958), ein abgewandeltes Isoprenalinmolekül, in dem die beiden Hydroxylgruppen des Phenolringes durch Chloratome ersetzt wurden (siehe Abb.1). Später folgten Pronethalol (BLACK und STEPHENSON, 1962) und durch weitere Abwandlung des Isoprenalingrundkörpers Propranolol mit einer um das Zehnfache größeren β -blockierenden Wirkstärke als Pronethalol (BLACK et al., 1965). Bei der genauen experimentellen Untersuchung von Dichlorisoprenalin ergab sich, daß die Substanz bei Fehlen anderer sympathicomimetisch wirk-samer Stoffe selbst isoprenalinähnliche Wirkungen hervorrufen kann, also eine geringe β -adrenerge Eigenschaft besitzt. Auch ein Teil der nach Dichlorisoprenalin entwickelten β -Rezeptorenblocker hat noch eine mehr oder weniger große "intrinsic-adrenerge" Restwirkung, andere dagegen sind frei davon und können aus dieser Sicht als "reine" β -Rezeptorenblocker angesprochen werden (siehe Tab.5).

Neben der blockierenden Wirkung auf die adrenergen β -Rezeptoren zeigen manche β -Rezeptorenblocker eine anti-arrhythmische Wirkung besonders bei Glycosidinduzierten Herzrhythmusstörungen, sowie nach Reserpinvorbehandlung eine negativ-inotrope und chronotrope Wirkung. Diese Befunde sind eng korreliert mit einer lokalanästhetischen Wirkung, die mit einer chinidinähnlichen, unspezifischen Membranwirkung erklärt wurden. Wie Untersuchungen mit den Stereoisomeren von Pronethalol, Propranolol und Alprenolol und die Entdeckung von β -Rezeptorenblockern ohne bzw. mit nur sehr geringer unspezifischer Membranwirkung zeigten, sind β -blockierende Wirkung und unspezifische, antiarrhythmische Membranaktivität nicht unbedingt miteinander verbunden (LYDTIN, 1970).

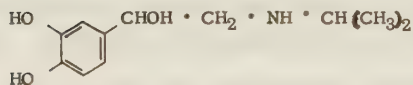
A



ADRENALIN

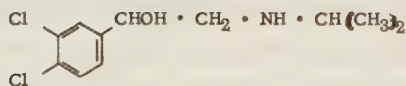


NORADRENALIN

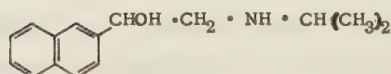


ISOPRENALIN

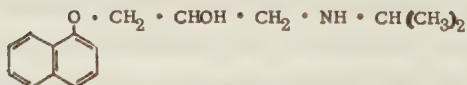
B



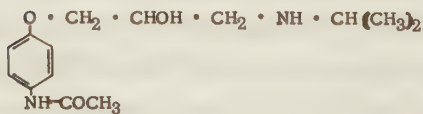
DICHLORISOPRENALIN



PRONETHALOL



PROPRANOLOL



PRACTOLOL

ABBILDUNG 1

Strukturformeln von drei adrenergen Stimulatoren (A) in Gegenüberstellung mit vier β -Rezeptorenblockern, auf die in der vorliegenden Arbeit besonders Bezug genommen wird (B).

	A	B	C	D	LW	WS
Dichlorisoprenalin	+	+++	+	-	+	0,1
Pronethalol	+	++	+	-	+	0,1
L.C.I. 45, 763 (Kö 592)						
Oxprenolol (Trasicor)	+	++	+	-	+	1,0
Alprenolol (Apidin)	+	++	+	-	+	2,0
(-)						
D-Alprenolol	+	+	+	-	+	1,0
L-Alprenolol	+	+	+	-	+	0,01
						2,0
Propranolol (Dociton, Inderal)	+	-	+	-	+	1,0
(-)						
D-Propranolol	+	-	+	-	+	0,01
L-Propranolol	+	-	+	-	+	2,0
Butidrine (Recetan)	+	-	+	-	+	0,1
L.N.P.E.A.	+	+	-?	-	?	0,04
(-)						
D-I.N.P.E.A.	+	+	-?	-	?	
L-I.N.P.E.A.	+	+	-?	-	?	(0,08)
Sotalol	+	-	-	-	-	0,1
Practolol (Firdalol)	+	+	-	Herz	-	0,3 - 0,5?
Butoxamin	+	-	-	Stoffwechsel, periphere Gefäße?		?
KL. 255 (Sanol)	+					
LB. 46 (Sandoz)	+	+	(+)	-		5,0
Ro. 3/3528 (La Roche)	+	(+)	+	-		
Du. 21445 (Philips-Duphar)	+					

T A B E L L E 5

β -Rezeptorenblocker (im Handel befindlich bzw. in tierexperimenteller oder klinischer Prüfung stehend). A: "reiner" Blocker; B: Blocker mit "intrinsic" adrenerger Wirkung; C: Blocker mit "membranabdichtender", nicht-spezifischer antiarrhythmischer (= lokalnästhetischer?) Wirkung; D: Organselektiver Blocker; LW: lokalnästhetische Wirkung (Kaninchen-Cornea); WS: relative β -blockierende Wirkstärken (LYDTIN, 1970)

Zusätzlich wurden in jüngster Zeit β -Rezeptorenblocker entwickelt, die eine besonders große Affinität zu den β -Rezeptoren bestimmter Organe besitzen (wie z. B. Practolol zu den β -Rezeptoren des Herzens) bzw. funktionsselektiv wirken (so hemmt Butoxamin vor allem die β -adrenergen Stoffwechselwirkungen des Isoprenalins - siehe Tab. 5).

Selbst bei vollständiger Blockierung der adrenergen β -Rezeptoren des Herzens durch Practolol bewirkt Isoprenalin noch eine erhebliche Blutdrucksenkung (BARRET et al., 1968). Ein Vergleich der Wirkstärke von Practolol mit der von Propranolol ergab außerdem etwa 40 % der Wirksamkeit (von Propranolol) auf die Herzfrequenz, die Kontraktilität des Herzens und Mobilisierung der freien Fettsäuren. Der blockierende Effekt auf die durch Adrenalin oder Isoprenalin ausgelöste Erschlaffung eines isolierten Trachea-Präparates ist verschwindend gering; das Verhältnis der Dosis von Propranolol zu Practolol, die 50 % der Reaktionen der β -Rezeptoren blockiert, beträgt in diesem Fall 1 : 150. Der Wirkungsunterschied beider Substanzen ist jedoch nicht absolut, da eine Dosiserhöhung eventuell eine Blockade sämtlicher β -Rezeptoren bewirkt (BARRET et al., 1968).

1.3. ANWENDUNG VON β -REZEPTORENBLOCKER BEIM HYPERKINETISCHEN HERZSYNDROM

Therapeutische Anwendung von β -adrenergen Rezeptorenblocker beim hyperkinetischen Herzsyndrom.

Das Krankheitsbild der vasoregulatorischen Asthenie bzw. des hyperkinetischen Herzsyndroms kann nach GRAF und STRÖM über eine erhöhte Sensibilität der adrenergen Rezeptoren auf Adrenalin erklärt

werden. Zahlreiche Untersucher berichten übereinstimmend über eine Normalisierung der Hämodynamik beim hyperkinetischen Herzsyndrom durch β -Rezeptorenblocker; der erfolgreiche therapeutische Einsatz dieser Substanzen beim HHS unterstützt die Annahme, daß dieses Syndrom mit einem erhöhten β -adrenergen Antrieb in Zusammenhang steht. Dabei ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht zu entscheiden, ob β -Rezeptorenblocker direkt oder indirekt - z.B. über eine Verminderung der muskulären Lactatfreisetzung - in die komplexe Pathophysiologie des HHS eingreifen.

1.3.1. WIRKUNG AUF DIE HÄMODYNAMIK

Die Wirkungsspektren der untersuchten Blocker, ihre Dosierung und die Applikationsweisen variieren erheblich in den einzelnen Untersuchungsreihen. Ein Vergleich der Ergebnisse verschiedener Autoren trifft somit auf große Schwierigkeiten. Während Propranolol evtl. wegen seiner unspezifischen Membranwirkung eine dosisabhängige Frequenzsenkung auch bei gesunden Normalpersonen induziert, führen β -Rezeptorenblocker wie Pindolol oder Practolol nur bei Hyperkinetikern zu einer entsprechenden Abnahme von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen in Ruhe. Bei Verwendung kleiner Dosen lassen sich auch für Propranolol deutliche Unterschiede zwischen Normalpersonen und Hyperkinetikern herausarbeiten (TÖRÖK et al., 1966). Die Abnahme des Herzminutenvolumens nach Gabe von Propranolol steht in erster Linie mit der Abnahme der Herzfrequenz in Zusammenhang. Bei Normalpersonen wird das Schlagvolumen nicht eindeutig richtungsgebunden beein-

flußt. Einzelne Untersucher stellen eine regelmäßige Abnahme des Schlagvolumens, andere kein regelhaftes Verhalten nach Gabe des β -Blockers fest. Bei erhöhten Dosen dürfte das Schlagvolumen im allgemeinen abnehmen.

GEBHARDT stellte keine Änderung des Schlagvolumens nach Propranolol im Mittelwert fest (GEBHARDT et al., 1967). In einer anderen Studie nahm das Schlagvolumen sogar im Mittel um 5 % und bei Belastung um 13,5 % zu (GATTENLÖHNER et al., 1967). Andere Arbeitsgruppen beobachteten eine Verminderung des Schlagvolumens nach Propranolol (BLOOMFIELD und SOWTON, 1967; JUCHEMS und WERTZ, 1969). Diese Ergebnisse wurden an Normalpersonen und Hyperkinetikern erhoben. Der Übergang von Normalpersonen zu Hyperkinetikern ist wahrscheinlich fließend und mit Zunahme des β -adrenergen Antriebes ist eine Wirkungsverstärkung von β -Rezeptorenblockern zu erwarten.

Auch eine Senkung der Blutdruckamplitude, die bei einem Teil der Patienten durch Zunahme des systolischen Blutdruckes erhöht ist, wurde nach Gabe von Propranolol beobachtet (DELIUS, 1967; LOHMÖLLER et al., 1970).

Die bei Hyperkinetikern überhöhte, periphere Muskeldurchblutung wird in allen Untersuchungen durchgehend vermindert (BOLLINGER und SIMON, 1967; KALTENBACH et al., 1968; LOHMÖLLER et al., 1970); sie wurde z.B. nach 20 - 80 mg Propranolol, oral gegeben, in Ruhe und nach halbmaximaler Belastung an der sog. Kletterstufe bis in den Normalbereich gesenkt; nach Maximalbelastung blieb die Muskeldurchblutung, die bereits vor β -Rezeptorenblockade im untersten Normalbereich lag, im wesentlichen unverändert (KALTENBACH et al., 1968). In welchem Ausmaß die periphere Durchblutung durch eine Blockierung der adrenergen β -Rezeptoren beeinflußt wird, hängt auch von der Art und den Eigenschaften des jeweiligen β -Blockers ab;

so fand man nach Practolol eine geringere Senkung der Unterschenkeldurchblutung als nach Propranolol (während die HF wesentlich stärker abnahm - ein Hinweis auf die überwiegend kardioselektive Wirkung von Practolol) (LOHMÖLLER et al., 1970).

Entsprechend diesen Beobachtungen wurde nach Gabe eines β -Blockers der vorher verminderte, periphere Widerstand signifikant erhöht (GEBHARDT et al., 1967; JUCHEMS und WERTZ, 1969), ebenso wurde die verminderte arterio-venöse Sauerstoffdifferenz - ein Zeichen der Hyperzirkulation beim HHS - durch die Normalisierung der Kreislaufsituation vergrößert (JUCHEMS und WERTZ, 1969).

Aus der bisher beobachteten Ökonomisierung der Hämodynamik beim HHS durch β -Rezeptorenblockade resultiert - für die Patienten am eindruckvollsten - die erhebliche Steigerung der Leistungsfähigkeit bei vermindertem subjektivem Erschöpfungsgefühl und Rückgang der Belastungsdyspnoe (BOLLINGER, 1967, b; KALTENBACH et al., 1968).

In einer Untersuchung wurden Normalpersonen, HHS-Patienten und Patienten mit Hyperthyreose einer submaximalen Belastung vor und nach Gabe von Propranolol unterzogen. Als individuelle Leistungsfähigkeit wurde die Arbeitskapazität bei einer Pulsfrequenz von 170/min bestimmt. Es zeigte sich bei den HHS-Patienten eine Leistungssteigerung von durchschnittlich 56,4 Watt, das entsprach 159 % des Ausgangswertes, der vor Propranolol deutlich außerhalb des Normalbereichs lag; außerdem fiel eine bessere Korrelation zwischen Pulsfrequenz-Anstieg und Leistung auf. Die Leistungsfähigkeit der Normalpersonen blieb nach Propranolol mehr oder weniger konstant, wurde aber bereits bei einer niedrigeren Pulsfrequenz erreicht. Bei den Hyperthyreose-Patienten wurde durch den β -Rezeptorenblocker nur die Tachykardie vermindert; die Arbeitskapazität nach Propranolol mußte auf die Pulsfrequenz 170/min wegen der raschen Ermüdung auf Grund der hyperthyreoten Myopathie extrapoliert werden; es wurde keine effektive Steigerung der Arbeitskapazität gefunden (BOLLINGER et al., 1965).

1.3.2. β -REZEPTORENBLOCKER ALS DIAGNOSTISCHES HILFSMITTEL

Die Diagnose des HHS wird vom praktizierenden Arzt in der Hauptsache auf Grund eines unspezifischen, vegetativen Beschwerde- und Befundspektrums (siehe Tab.3 und 4) gestellt, wobei selbstverständlich vorher organische Erkrankungen mit Hyperzirkulation (siehe Tab.2) als unwahrscheinlich ausgeschlossen werden mußten. Zur Sicherung der Diagnose kann als ein wesentliches Kriterium der prompten, therapeutischen Effekt der β -Rezeptorenblocker beim HHS herangezogen werden (BOLLINGER, 1967, a; KRÜGER, 1967).

BOLLINGER empfahl als relativ einfachen, klinischen Test die Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit vor und eine Stunde nach 30 mg Propranolol per os, mit der Voraussetzung, daß die Kontraindikation der β -Rezeptorenblocker, wie z.B. Herzinsuffizienz und Asthma bronchiale, beachtet werden (BOLLINGER, 1967, a). Ebenso können durch niedrig gewählte Testdosen von Propranolol neurovegetative EKG-Veränderungen von organisch bedingten abgegrenzt werden (DELIUS, 1967).

2. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

(BESTIMMUNG DES HERZMINUTENVOLUMENS BEI HHS-PATIENTEN MITTELS FARBSTOFFVERDÜNNUNGSMETHODE VOR UND NACH GABE VON PRACTOLOL BZW. PROPRANOLOL)

2.1. METHODIK

2.1.1. PATIENTENGUT

Die Untersuchung wurde an poliklinischen Patienten durchgeführt, bei denen die Verdachtsdiagnose eines HHS durch eine HMV-Bestimmung gesichert werden sollte. Die Verdachtsdiagnose war gestellt worden auf Grund der subjektiven Symptomatik und der objektiven Untersuchungsbefunde (Pulsfrequenz und Blutdruck in Ruhe und Belastung, Mechanokardiographie). Andere Ursachen einer Hyperzirkulation waren vorher ausgeschlossen worden. Ein Teil der Patienten war bis zu 2 Jahren mit Propranolol (Dociton^R) vorbehandelt worden. Jegliche Medikation wurde mindestens zwei Wochen vor dem vereinbarten Untersuchungstermin abgesetzt oder durch Placebogabe ersetzt.

Die Zuordnung der Patienten zu einer der beiden Untersuchungsgruppen (Gabe von Practolol bzw. Propranolol) war insofern zufällig, als die Studie zuerst mit Practolol und anschließend mit Propranolol durchgeführt wurde. In beiden Gruppen unterschied sich die Alters- und Geschlechtsverteilung nicht wesentlich, wie aus Tabelle 6 zu ersehen ist.

TABELLE 6

Gegenüberstellung der beiden Patientengruppen

Gruppe 1: Untersuchung mit Practolol (n = 9)

	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Körper- oberfläche (m ²)
S.	m	19	70	181	1,88
H. R.	m	37	62	176	1,76
F.	m	41	82	172	1,95
M.	m	25	84	180	2,03
L.	m	21	68	184	1,94
H. R.	w	16	65	162	1,69
G.	m	26	81	172	1,94
Sch. B.	m	24	69	178	1,86
E.	m	20	78	170	1,81
Mittelwerte		25,4	73,2	175	1,87

Gruppe 2: Untersuchung mit Propranolol (n = 7)

	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Körper- oberfläche (m ²)
M. R.	m	35	72	164	1,78
R. W.	m	17	69	175	1,83
F. H.	m	19	67	174	1,80
A. W.	m	28	78,5	173,5	1,88
L. G.	m	21	66	171	1,77
W. E.	m	32	67	170	1,77
K. H.	w	32	55	150	1,49
Mittelwerte		26,3	67,8	168,2	1,76

2.1.2. VERSUCHSABLAUF

Die Patienten wurden am Vormittag nüchtern ohne Praemedikation einbestellt. Alle Untersuchungen wurden am liegenden Patienten ausgeführt. Nach Lokalanästhesie mit 2 - 4 ml 2 % Procain (Novocain^R) wurde die arteria brachialis mit einer Cournand-Nadel punktiert, am Arm der Gegenseite (vena cubitalis) wurde eine Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung angelegt, die Tropfgeschwindigkeit betrug etwa 10 - 20/min.

Nach einer Ruhezeit von mindestens 60 Minuten wurden die ersten Messungen durchgeführt. Die Bestimmungen des HMV erfolgten mit Hilfe der Farbstoffverdünnungsmethode nach STEWART und HAMILTON mit dem System "Cardiognost" der Firma Atlas/Bremen. Der Farbstoff "Cardiogreen" (2,5 - 5,0 mg in 2-4 ml pro Inj.) wurde im Schuß in die vena cubitalis injiziert (ohne vorhergehende Stauung) und unmittelbar danach der Arm senkrecht angehoben. Die arterielle Farbstoffkonzentration wurde kontinuierlich mit Hilfe einer Durchflußcuvette gemessen. Es wurde kein elektrischer Filter vorgeschaltet um die Pulsationsschwankungen auszugleichen. Die Absauggeschwindigkeit betrug 15-30 ml/min (gleichbleibend bei einem Versuchsablauf). Die Eichung mit dem jeweiligen Patienten-Blut erfolgte in der Regel mit zwei verschiedenen Cardiogreenkonzentrationen bei gleicher Abzugsgeschwindigkeit und gleichen Ansatzstücken. Der Abstand der Durchflußcuvette von der Punktionsnadel betrug nicht mehr als 10 cm. Am Ende eines jeden Versuches wurde kontrolliert, ob sich an der Innenwand der Cuvette Fibrin abgelagert hatte.

Es wurden mindestens zwei Kontrollmessungen des HMV, vor und nach Gabe der Versuchssubstanz, durchgeführt; technisch nicht einwandfreie Registrierungen wurden verworfen. Die Blutdruckwerte wur-

den nach Riva-Rocci auskultatorisch ermittelt und die aktuelle Herzfrequenz aus den Pulsationsschwankungen der Farbstoffkurven bestimmt. Die Versuchssubstanz wurde intravenös in zwei Minuten in den Schlauch der laufenden Infusion injiziert. In der ersten Studie mit insgesamt 9 Versuchen wurde 20 mg Practolol gegeben, in den anschließenden 7 Versuchen wurde 4 mal 7,5 mg und 3 mal 5 mg Propranolol gegeben. 25-40 Minuten nach Gabe der Substanz wurden mindestens zwei weitere HMV-Messungen durchgeführt.

2.1.3. AUSWERTUNG

Der exponentielle Abfall der Farbstoffkurven wurde bis zu einem Abfall um zwei Dekaden vom Maximalwert extrapoliert. Die Fläche unter diesen Kurven wurde in 3-fach-Messungen planimetrisch bestimmt. Der Eichfaktor wurde aus den jeweiligen zwei Messungen gemittelt. Bei der statistischen Analyse wurden die Mittelwerte der Ausgangsbestimmungen mit den Mittelwerten aus den Messungen nach Applikation des β -Rezeptorenblockers verglichen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit der medikamentös bedingten Änderungen der einzelnen Meßgrößen wurde mit dem gepaarten t-Test nach Student geprüft.

2.2. ERGEBNISSE

In beiden Untersuchungsreihen wurden nur Patienten berücksichtigt, die eindeutig dem HHS zugeordnet werden konnten. Als Hauptkriterium wurde dabei ein erhöhtes Herzminutenvolumen (HMV) vorausgesetzt. Das Alter der insgesamt 16 Patienten (14 Männer, 2 Frauen) differierte von 16 bis 41 Jahre; das Durchschnittsalter der Gruppe 1 betrug 25, der Gruppe 2 26 Jahre. Das individuelle Gewicht jedes einzelnen Patienten variierte von Unter- bis Übergewicht, im Mittel waren beide Gruppen normalgewichtig. Bei 6 der 16 Patienten lag die Ruheherzfrequenz (HF) im Normbereich - bei den übrigen war sie deutlich erhöht - und das erhöhte HMV resultierte allein aus dem vermehrten Schlagvolumen (SV). Der Herzindex (CI) war bei allen Patienten durchgehend erhöht (im Mittel 5,56 bzw. 5,4 l/m x m²). Die Blutdruckamplitude schwankte von 38 bis 84 mmHg und war im Mittel bei Gruppe 1 auf 52, bei Gruppe 2 auf 59 mmHg erhöht. Mit Ausnahme von 2 Patienten der Gruppe 1 war der gesamt-periphere Widerstand deutlich vermindert (Mittelwert 835 bzw. 887 dyn. x sec x cm⁻⁵ - Normalwert bei 1100 dyn x sec x cm⁻⁵). Die Berechnung der linksventrikulären Arbeitsindices (A_J) in mkg/min x m² ergab in allen Fällen deutlich überhöhte Werte (im Mittel 7,82 bzw. 7,96 mkg/min x m² bei einem Normalwert von 4,5 mkg/min x m²).

25 bis 40 Minuten nach Gabe von 20 mg Practolol i.v. beobachteten wir bei allen 9 Patienten der Gruppe 1 eine signifikante Senkung der HF (im Mittel um 17 %, von 94 auf 78 S/min, $p < 0,001$), des HMV (im Mittel um 18 %, von 10,43 auf 8,53 l/min, $p < 0,005$) und des CI (im Mittel um 18 %, von 5,56 auf 4,56 l/min x m², $p < 0,005$). Das SV blieb im Durchschnitt unverändert, bei jeweils 4 Patienten führte Practolol zu einer geringen Zunahme bzw. Abnahme des SV, bei einem

Patienten blieb es unverändert. Der arterielle Mitteldruck ($p_{\text{art.mittel}}$), der systolische und diastolische Blutdruck (p_{syst} , p_{diast}) und die Blutdruckamplitude wurden nicht richtungsgebunden beeinflusst. Im Mittelwert resultierte zwar bei diesen vier Parametern eine ganz geringe Abnahme, doch waren diese Änderungen statistisch nicht signifikant. Der gesamt-periphere Widerstand wurde durchgehend leicht angehoben (von $\overline{835}$ auf $\overline{986}$ dyn x sec x cm⁻⁵, $p < 0,05$), der Normbereich wurde aber nicht erreicht. Die Erscheinungszeit (Zeit von Injektion in V. cubitalis bis zum Erscheinen des Farbstoffes in der A. brachialis der Gegenseite) wurde in allen Fällen verlängert, im Mittel um 1,2 sec ($p < 0,005$). Der Herzarbeitsindex wurde durchschnittlich um 19,2 % ($p < 0,005$) gesenkt, die Halbwertszeit (Zeit in sec. in der noch die Hälfte der maximalen Farbstoffkonzentration vorhanden ist) wurde bei 8 der 9 Patienten verlängert (im Durchschnitt von 2,3 auf 2,85 sec), doch trotz relativ hoher prozentualer Änderung (+ 23 %) ist diese statistisch nicht signifikant. - Die Ergebnisse in der Gruppe 1 wurden in Tabelle 7 zusammengestellt und in Abbildung 2 zur besseren Übersicht graphisch dargestellt.

In der Gruppe 2 fanden wir bei den 7 HHS-Patienten 25 bis 40 min. nach Gabe von 7,5 bzw. 5,0 mg Propranolol (Dociton^R) i.v. fast entsprechende Ergebnisse, jedoch waren die medikamentös bedingten Veränderungen der Parameter (mit Ausnahme der HF) stärker ausgeprägt (siehe Tab. 7 und 8 und Abb. 2 und 3). Als wesentlicher Unterschied zur vorangegangenen Studie mit Practolol muß die richtungsgebundene, signifikante ($p < 0,05$) Senkung des SV durch Propranolol hervorgehoben werden. Außerdem sahen wir eine in den absoluten Zahlen zwar geringe (von $\overline{141}$ auf $\overline{136}$ mmHg), statistisch aber signifikante ($p < 0,05$) Abnahme des systolischen Blutdruckes. Die HF, das SV und der Herzindex wurden im Mittel durch Propranolol bis in den Normbe-

TABLE 7

Zusammenstellung der bestimmten bzw. errechneten Kreislaufparameter bei 9 HHS-Patienten vor und nach Gabe von 20 mg Practolol i. v.
(Gruppe 1)

[illegible]

TABLE 8

Zusammenstellung der bestimmten bzw. errechneten Kreislaufparameter bei 7 HHS-Patienten vor und nach Gabe von 7,5 mg (bzw. 5,0 mg⁺) Propranolol i. v. (Gruppe 2)

HF (b/min)	HbV (g/dm ³)		CI (l/min/m ²)		SV (ml)		P ₁ (mmHg)		P ₂ (mmHg)		P ₃ (mmHg)		P ₄ (mmHg)		P ₅ (mmHg)		P ₆ (mmHg)		P ₇ (mmHg)		P ₈ (mmHg)		P ₉ (mmHg)		P ₁₀ (mmHg)		P ₁₁ (mmHg)		P ₁₂ (mmHg)		P ₁₃ (mmHg)		P ₁₄ (mmHg)		P ₁₅ (mmHg)		P ₁₆ (mmHg)		P ₁₇ (mmHg)		P ₁₈ (mmHg)		P ₁₉ (mmHg)		P ₂₀ (mmHg)		P ₂₁ (mmHg)		P ₂₂ (mmHg)		P ₂₃ (mmHg)		P ₂₄ (mmHg)		P ₂₅ (mmHg)		P ₂₆ (mmHg)		P ₂₇ (mmHg)		P ₂₈ (mmHg)		P ₂₉ (mmHg)		P ₃₀ (mmHg)		P ₃₁ (mmHg)		P ₃₂ (mmHg)		P ₃₃ (mmHg)		P ₃₄ (mmHg)		P ₃₅ (mmHg)		P ₃₆ (mmHg)		P ₃₇ (mmHg)		P ₃₈ (mmHg)		P ₃₉ (mmHg)		P ₄₀ (mmHg)		P ₄₁ (mmHg)		P ₄₂ (mmHg)		P ₄₃ (mmHg)		P ₄₄ (mmHg)		P ₄₅ (mmHg)		P ₄₆ (mmHg)		P ₄₇ (mmHg)		P ₄₈ (mmHg)		P ₄₉ (mmHg)		P ₅₀ (mmHg)		P ₅₁ (mmHg)		P ₅₂ (mmHg)		P ₅₃ (mmHg)		P ₅₄ (mmHg)		P ₅₅ (mmHg)		P ₅₆ (mmHg)		P ₅₇ (mmHg)		P ₅₈ (mmHg)		P ₅₉ (mmHg)		P ₆₀ (mmHg)		P ₆₁ (mmHg)		P ₆₂ (mmHg)		P ₆₃ (mmHg)		P ₆₄ (mmHg)		P ₆₅ (mmHg)		P ₆₆ (mmHg)		P ₆₇ (mmHg)		P ₆₈ (mmHg)		P ₆₉ (mmHg)		P ₇₀ (mmHg)		P ₇₁ (mmHg)		P ₇₂ (mmHg)		P ₇₃ (mmHg)		P ₇₄ (mmHg)		P ₇₅ (mmHg)		P ₇₆ (mmHg)		P ₇₇ (mmHg)		P ₇₈ (mmHg)		P ₇₉ (mmHg)		P ₈₀ (mmHg)		P ₈₁ (mmHg)		P ₈₂ (mmHg)		P ₈₃ (mmHg)		P ₈₄ (mmHg)		P ₈₅ (mmHg)		P ₈₆ (mmHg)		P ₈₇ (mmHg)		P ₈₈ (mmHg)		P ₈₉ (mmHg)		P ₉₀ (mmHg)		P ₉₁ (mmHg)		P ₉₂ (mmHg)		P ₉₃ (mmHg)		P ₉₄ (mmHg)		P ₉₅ (mmHg)		P ₉₆ (mmHg)		P ₉₇ (mmHg)		P ₉₈ (mmHg)		P ₉₉ (mmHg)		P ₁₀₀ (mmHg)		P ₁₀₁ (mmHg)		P ₁₀₂ (mmHg)		P ₁₀₃ (mmHg)		P ₁₀₄ (mmHg)		P ₁₀₅ (mmHg)		P ₁₀₆ (mmHg)		P ₁₀₇ (mmHg)		P ₁₀₈ (mmHg)		P ₁₀₉ (mmHg)		P ₁₁₀ (mmHg)		P ₁₁₁ (mmHg)		P ₁₁₂ (mmHg)		P ₁₁₃ (mmHg)		P ₁₁₄ (mmHg)		P ₁₁₅ (mmHg)		P ₁₁₆ (mmHg)		P ₁₁₇ (mmHg)		P ₁₁₈ (mmHg)		P ₁₁₉ (mmHg)		P ₁₂₀ (mmHg)		P ₁₂₁ (mmHg)		P ₁₂₂ (mmHg)		P ₁₂₃ (mmHg)		P ₁₂₄ (mmHg)		P ₁₂₅ (mmHg)		P ₁₂₆ (mmHg)		P ₁₂₇ (mmHg)		P ₁₂₈ (mmHg)		P ₁₂₉ (mmHg)		P ₁₃₀ (mmHg)		P ₁₃₁ (mmHg)		P ₁₃₂ (mmHg)		P ₁₃₃ (mmHg)		P ₁₃₄ (mmHg)		P ₁₃₅ (mmHg)		P ₁₃₆ (mmHg)		P ₁₃₇ (mmHg)		P ₁₃₈ (mmHg)		P ₁₃₉ (mmHg)		P ₁₄₀ (mmHg)		P ₁₄₁ (mmHg)		P ₁₄₂ (mmHg)		P ₁₄₃ (mmHg)		P ₁₄₄ (mmHg)		P ₁₄₅ (mmHg)		P ₁₄₆ (mmHg)		P ₁₄₇ (mmHg)		P ₁₄₈ (mmHg)		P ₁₄₉ (mmHg)		P ₁₅₀ (mmHg)		P ₁₅₁ (mmHg)		P ₁₅₂ (mmHg)		P ₁₅₃ (mmHg)		P ₁₅₄ (mmHg)		P ₁₅₅ (mmHg)		P ₁₅₆ (mmHg)		P ₁₅₇ (mmHg)		P ₁₅₈ (mmHg)		P ₁₅₉ (mmHg)		P ₁₆₀ (mmHg)		P ₁₆₁ (mmHg)		P ₁₆₂ (mmHg)		P ₁₆₃ (mmHg)		P ₁₆₄ (mmHg)		P ₁₆₅ (mmHg)		P ₁₆₆ (mmHg)		P ₁₆₇ (mmHg)		P ₁₆₈ (mmHg)		P ₁₆₉ (mmHg)		P ₁₇₀ (mmHg)		P ₁₇₁ (mmHg)		P ₁₇₂ (mmHg)		P ₁₇₃ (mmHg)		P ₁₇₄ (mmHg)		P ₁₇₅ (mmHg)		P ₁₇₆ (mmHg)		P ₁₇₇ (mmHg)		P ₁₇₈ (mmHg)		P ₁₇₉ (mmHg)		P ₁₈₀ (mmHg)		P ₁₈₁ (mmHg)		P ₁₈₂ (mmHg)		P ₁₈₃ (mmHg)		P ₁₈₄ (mmHg)		P ₁₈₅ (mmHg)		P ₁₈₆ (mmHg)		P ₁₈₇ (mmHg)		P ₁₈₈ (mmHg)		P ₁₈₉ (mmHg)		P ₁₉₀ (mmHg)		P ₁₉₁ (mmHg)		P ₁₉₂ (mmHg)		P ₁₉₃ (mmHg)		P ₁₉₄ (mmHg)		P ₁₉₅ (mmHg)		P ₁₉₆ (mmHg)		P ₁₉₇ (mmHg)		P ₁₉₈ (mmHg)		P ₁₉₉ (mmHg)		P ₂₀₀ (mmHg)		P ₂₀₁ (mmHg)		P ₂₀₂ (mmHg)		P ₂₀₃ (mmHg)		P ₂₀₄ (mmHg)		P ₂₀₅ (mmHg)		P ₂₀₆ (mmHg)		P ₂₀₇ (mmHg)		P ₂₀₈ (mmHg)		P ₂₀₉ (mmHg)		P ₂₁₀ (mmHg)		P ₂₁₁ (mmHg)		P ₂₁₂ (mmHg)		P ₂₁₃ (mmHg)		P ₂₁₄ (mmHg)		P ₂₁₅ (mmHg)		P ₂₁₆ (mmHg)		P ₂₁₇ (mmHg)		P ₂₁₈ (mmHg)		P ₂₁₉ (mmHg)		P ₂₂₀ (mmHg)		P ₂₂₁ (mmHg)		P ₂₂₂ (mmHg)		P ₂₂₃ (mmHg)		P ₂₂₄ (mmHg)		P ₂₂₅ (mmHg)		P ₂₂₆ (mmHg)		P ₂₂₇ (mmHg)		P ₂₂₈ (mmHg)		P ₂₂₉ (mmHg)		P ₂₃₀ (mmHg)		P ₂₃₁ (mmHg)		P ₂₃₂ (mmHg)		P ₂₃₃ (mmHg)		P ₂₃₄ (mmHg)		P ₂₃₅ (mmHg)		P ₂₃₆ (mmHg)		P ₂₃₇ (mmHg)		P ₂₃₈ (mmHg)		P ₂₃₉ (mmHg)		P ₂₄₀ (mmHg)		P ₂₄₁ (mmHg)		P ₂₄₂ (mmHg)		P ₂₄₃ (mmHg)		P ₂₄₄ (mmHg)		P ₂₄₅ (mmHg)		P ₂₄₆ (mmHg)		P ₂₄₇ (mmHg)		P ₂₄₈ (mmHg)		P ₂₄₉ (mmHg)		P ₂₅₀ (mmHg)		P ₂₅₁ (mmHg)		P ₂₅₂ (mmHg)		P ₂₅₃ (mmHg)		P ₂₅₄ (mmHg)		P ₂₅₅ (mmHg)		P ₂₅₆ (mmHg)		P ₂₅₇ (mmHg)		P ₂₅₈ (mmHg)		P ₂₅₉ (mmHg)		P ₂₆₀ (mmHg)		P ₂₆₁ (mmHg)		P ₂₆₂ (mmHg)		P ₂₆₃ (mmHg)		P ₂₆₄ (mmHg)		P ₂₆₅ (mmHg)		P ₂₆₆ (mmHg)		P ₂₆₇ (mmHg)		P ₂₆₈ (mmHg)		P ₂₆₉ (mmHg)		P ₂₇₀ (mmHg)		P ₂₇₁ (mmHg)		P ₂₇₂ (mmHg)		P ₂₇₃ (mmHg)		P ₂₇₄ (mmHg)		P ₂₇₅ (mmHg)		P ₂₇₆ (mmHg)		P ₂₇₇ (mmHg)		P ₂₇₈ (mmHg)		P ₂₇₉ (mmHg)		P ₂₈₀ (mmHg)		P ₂₈₁ (mmHg)		P ₂₈₂ (mmHg)		P ₂₈₃ (mmHg)		P ₂₈₄ (mmHg)		P ₂₈₅ (mmHg)		P ₂₈₆ (mmHg)		P ₂₈₇ (mmHg)		P ₂₈₈ (mmHg)		P ₂₈₉ (mmHg)		P ₂₉₀ (mmHg)		P ₂₉₁ (mmHg)		P ₂₉₂ (mmHg)		P ₂₉₃ (mmHg)		P ₂₉₄ (mmHg)		P ₂₉₅ (mmHg)		P ₂₉₆ (mmHg)		P ₂₉₇ (mmHg)		P ₂₉₈ (mmHg)		P ₂₉₉ (mmHg)		P ₃₀₀ (mmHg)		P ₃₀₁ (mmHg)		P ₃₀₂ (mmHg)		P ₃₀₃ (mmHg)		P ₃₀₄ (mmHg)		P ₃₀₅ (mmHg)		P ₃₀₆ (mmHg)		P ₃₀₇ (mmHg)		P ₃₀₈ (mmHg)		P ₃₀₉ (mmHg)		P ₃₁₀ (mmHg)		P ₃₁₁ (mmHg)		P ₃₁₂ (mmHg)		P ₃₁₃ (mmHg)		P ₃₁₄ (mmHg)		P ₃₁₅ (mmHg)		P ₃₁₆ (mmHg)		P ₃₁₇ (mmHg)		P ₃₁₈ (mmHg)		P ₃₁₉ (mmHg)		P ₃₂₀ (mmHg)		P ₃₂₁ (mmHg)		P ₃₂₂ (mmHg)		P ₃₂₃ (mmHg)		P ₃₂₄ (mmHg)		P ₃₂₅ (mmHg)		P ₃₂₆ (mmHg)		P ₃₂₇ (mmHg)		P ₃₂₈ (mmHg)		P ₃₂₉ (mmHg)		P ₃₃₀ (mmHg)		P ₃₃₁ (mmHg)		P ₃₃₂ (mmHg)		P ₃₃₃ (mmHg)		P ₃₃₄ (mmHg)		P ₃₃₅ (mmHg)		P ₃₃₆ (mmHg)		P ₃₃₇ (mmHg)		P ₃₃₈ (mmHg)		P ₃₃₉ (mmHg)		P ₃₄₀ (mmHg)		P ₃₄₁ (mmHg)		P ₃₄₂ (mmHg)		P ₃₄₃ (mmHg)		P ₃₄₄ (mmHg)		P ₃₄₅ (mmHg)		P ₃₄₆ (mmHg)		P ₃₄₇ (mmHg)		P ₃₄₈ (mmHg)		P ₃₄₉ (mmHg)		P ₃₅₀ (mmHg)		P ₃₅₁ (mmHg)		P ₃₅₂ (mmHg)		P ₃₅₃ (mmHg)		P ₃₅₄ (mmHg)		P ₃₅₅ (mmHg)		P ₃₅₆ (mmHg)		P ₃₅₇ (mmHg)		P ₃₅₈ (mmHg)		P ₃₅₉ (mmHg)		P ₃₆₀ (mmHg)		P ₃₆₁ (mmHg)		P ₃₆₂ (mmHg)		P ₃₆₃ (mmHg)		P ₃₆₄ (mmHg)		P ₃₆₅ (mmHg)		P ₃₆₆ (mmHg)		P ₃₆₇ (mmHg)		P ₃₆₈ (mmHg)		P ₃₆₉ (mmHg)		P ₃₇₀ (mmHg)		P ₃₇₁ (mmHg)		P ₃₇₂ (mmHg)		P ₃₇₃ (mmHg)		P ₃₇₄ (mmHg)		P ₃₇₅ (mmHg)		P ₃₇₆ (mmHg)		P ₃₇₇ (mmHg)		P ₃₇₈ (mmHg)		P ₃₇₉ (mmHg)		P ₃₈₀ (mmHg)		P ₃₈₁ (mmHg)		P ₃₈₂ (mmHg)		P ₃₈₃ (mmHg)		P ₃₈₄ (mmHg)		P ₃₈₅ (mmHg)		P ₃₈₆ (mmHg)		P ₃₈₇ (mmHg)		P ₃₈₈ (mmHg)		P ₃₈₉ (mmHg)		P ₃₉₀ (mmHg)		P ₃₉₁ (mmHg)		P ₃₉₂ (mmHg)		P ₃₉₃ (mmHg)		P ₃₉₄ (mmHg)		P ₃₉₅ (mmHg)		P ₃₉₆ (mmHg)		P ₃₉₇ (mmHg)		P ₃₉₈ (mmHg)		P ₃₉₉ (mmHg)		P ₄₀₀ (mmHg)		P ₄₀₁ (mmHg)		P ₄₀₂ (mmHg)		P ₄₀₃ (mmHg)		P ₄₀₄ (mmHg)		P ₄₀₅ (mmHg)		P ₄₀₆ (mmHg)		P ₄₀₇ (mmHg)		P ₄₀₈ (mmHg)		P ₄₀₉ (mmHg)		P ₄₁₀ (mmHg)		P ₄₁₁ (mmHg)		P ₄₁₂ (mmHg)		P ₄₁₃ (mmHg)		P ₄₁₄ (mmHg)		P ₄₁₅ (mmHg)		P ₄₁₆ (mmHg)		P ₄₁₇ (mmHg)		P ₄₁₈ (mmHg)		P ₄₁₉ (mmHg)		P ₄₂₀ (mmHg)		P ₄₂₁ (mmHg)		P ₄₂₂ (mmHg)		P ₄₂₃ (mmHg)		P ₄₂₄ (mmHg)		P ₄₂₅ (mmHg)		P ₄₂₆ (mmHg)		P ₄₂₇ (mmHg)		P ₄₂₈ (mmHg)		P ₄₂₉ (mmHg)		P ₄₃₀ (mmHg)		P ₄₃₁ (mmHg)		P ₄₃₂ (mmHg)		P ₄₃₃ (mmHg)		P ₄₃₄ (mmHg)		P ₄₃₅ (mmHg)		P ₄₃₆ (mmHg)		P ₄₃₇ (mmHg)		P ₄₃₈ (mmHg)		P ₄₃₉ (mmHg)		P ₄₄₀ (mmHg)		P ₄₄₁ (mmHg)		P ₄₄₂ (mmHg)		P ₄₄₃ (mmHg)		P ₄₄₄ (mmHg)		P ₄₄₅ (mmHg)		P ₄₄₆ (mmHg)		P ₄₄₇ (mmHg)		P ₄₄₈ (mmHg)		P ₄₄₉ (mmHg)		P ₄₅₀ (mmHg)		P ₄₅₁ (mmHg)		P ₄₅₂ (mmHg)		P ₄₅₃ (mmHg)		P ₄₅₄ (mmHg)		P ₄₅₅ (mmHg)		P ₄₅₆ (mmHg)		P ₄₅₇ (mmHg)		P ₄₅₈ (mmHg)		P ₄₅₉ (mmHg)		P ₄₆₀ (mmHg)		P ₄₆₁ (mmHg)		P ₄₆₂ (mmHg)		P ₄₆₃ (mmHg)		P ₄₆₄ (mmHg)		P ₄₆₅ (mmHg)		P ₄₆₆ (mmHg)		P ₄₆₇ (mmHg)		P ₄₆₈ (mmHg)		P ₄₆₉ (mmHg)		P ₄₇₀ (mmHg)		P ₄₇₁ (mmHg)		P ₄₇₂ (mmHg)		P ₄₇₃ (mmHg)		P ₄₇₄ (mmHg)		P ₄₇₅ (mmHg)		P ₄₇₆ (mmHg)		P ₄₇₇ (mmHg)		P ₄₇₈ (mmHg)		P ₄₇₉ (mmHg)		P ₄₈₀ (mmHg)		P ₄₈₁ (mmHg)		P ₄₈₂ (mmHg)		P ₄₈₃ (mmHg)		P ₄₈₄ (mmHg)		P ₄₈₅ (mmHg)		P ₄₈₆ (mmHg)		P ₄₈₇ (mmHg)		P ₄₈₈ (mmHg)		P ₄₈₉ (mmHg)		P ₄₉₀ (mmHg)		P ₄₉₁ (mmHg)		P ₄₉₂ (mmHg)		P ₄₉₃ (mmHg)		P ₄₉₄ (mmHg)		P ₄₉₅ (mmHg)		P ₄₉₆ (mmHg)		P ₄₉₇ (mmHg)		P ₄₉₈ (mmHg)		P ₄₉₉ (mmHg)		P ₅₀₀ (mmHg)		P ₅₀₁ (mmHg)		P ₅₀₂ (mmHg)		P ₅₀₃ (mmHg)		P ₅₀₄ (mmHg)		P ₅₀₅ (mmHg)		P ₅₀₆ (mmHg)		P ₅₀₇ (mmHg)		P ₅₀₈ (mmHg)		P ₅₀₉ (mmHg)		P ₅₁₀ (mmHg)		P ₅₁₁ (mmHg)		P ₅₁₂ (mmHg)		P ₅₁₃ (mmHg)		P ₅₁₄ (mmHg)		P ₅₁₅ (mmHg)		P ₅₁₆ (mmHg)		P ₅₁₇ (mmHg)		P ₅₁₈ (mmHg)		P ₅₁₉ (mmHg)		P ₅₂₀ (mmHg)		P ₅₂₁ (mmHg)		P ₅₂₂ (mmHg)		P ₅₂₃ (mmHg)		P ₅₂₄ (mmHg)		P ₅₂₅ (mmHg)		P ₅₂₆ (mmHg)		P ₅₂₇ (mmHg)		P ₅₂₈ (mmHg)		P ₅₂₉ (mmHg)		P ₅₃₀ (mmHg)		P ₅₃₁ (mmHg)		P ₅₃₂ (mmHg)		P ₅₃₃ (mmHg)		P ₅₃₄ (mmHg)		P ₅₃₅ (mmHg)		P ₅₃₆ (mmHg)		P ₅₃₇ (mmHg)		P ₅₃₈ (mmHg)		P ₅₃₉ (mmHg)		P ₅₄₀ (	
---------------	-----------------------------	--	-------------------------------	--	------------	--	--------------------------	--	--------------------------	--	--------------------------	--	--------------------------	--	--------------------------	--	--------------------------	--	--------------------------	--	--------------------------	--	--------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	---------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	----------------------------	--	-----------------------	--

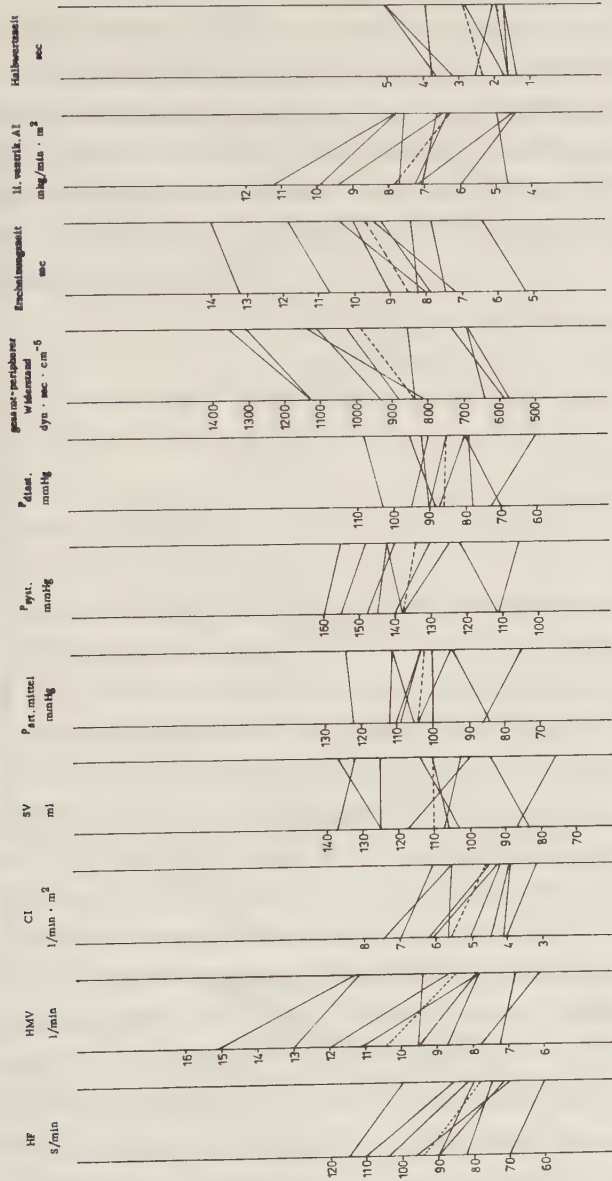


ABBILDUNG 2

Graphische Darstellung der Veränderungen der Kreislaufparameter bei HHS-Patienten (n = 9) nach Gabe von 20 mg Practolol i.v.
(Zeichenerklärung siehe Text)

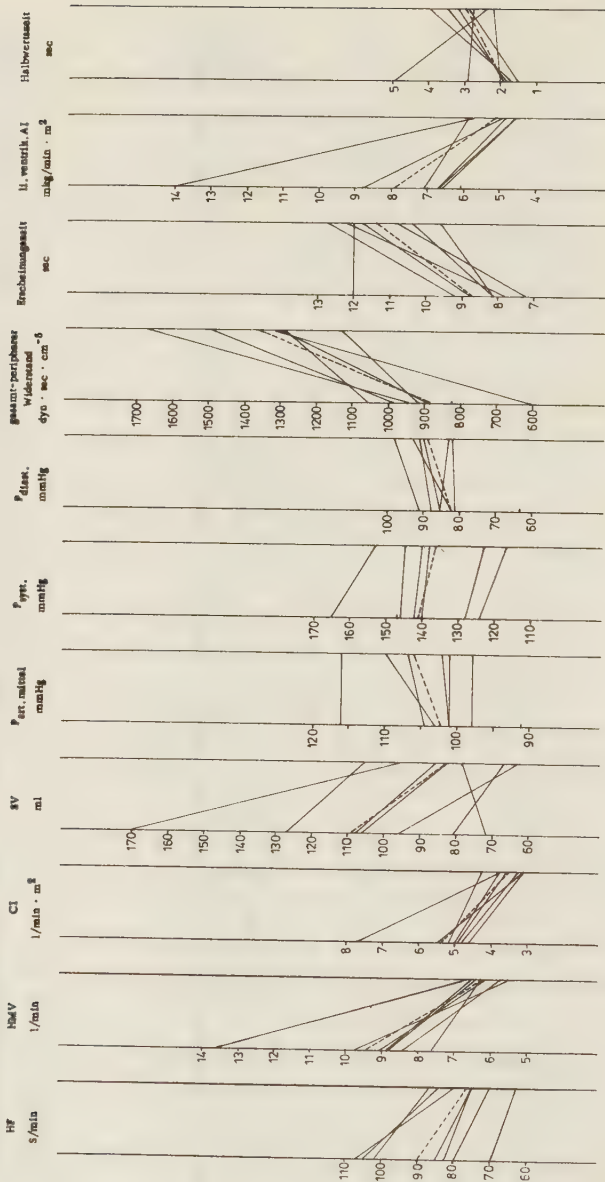


ABBILDUNG 3

Graphische Darstellung der Veränderungen der Kreislaufparameter bei HHS-Patienten (n = 7) nach Gabe von 7,5 mg (bzw. 5 mg) Propranolol i.v.
(Zeichenerklärung siehe Text)

reich gesenkt (genaue Zahlen siehe Tab.8). Auffallend war auch die ausgeprägte Zunahme des gesamt-peripheren Widerstandes bis über den Normbereich (im Durchschnitt von 887 auf 1366 dyn x sec x cm⁻⁵). Das HMV blieb trotz der erheblichen Senkung von $\overline{9,40}$ auf $\overline{6,22}$ l/min auch nach Propranolol noch leicht erhöht. Einen Unterschied in der Wirkstärke von 7,5 bzw. 5,0 mg Dociton^R konnten wir nicht beobachten (siehe Tab.8).

2.3. DISKUSSION

Die in unseren Untersuchungen gefundenen hämodynamischen Veränderungen bei HHS-Patienten nach Gabe von Practolol bzw. Propranolol stimmen mit den Beobachtungen anderer Autoren überein, die sich mit diesem Syndrom und β -Rezeptorenblockade (vorwiegend mit Propranolol) befaßten. Die Ergebnisse lassen sich unmittelbar durch die Blockierung des β -adrenergen Systems, mittelbar durch Regulationsmechanismen des Herz-Kreislaufsystems oder auch durch die verschiedenen, spezifischen Eigenschaften der jeweiligen β -blockierenden Substanzen erklären.

So fällt in der ersten Untersuchungsreihe mit Practolol auf, daß dieser β -Rezeptorenblocker in erster Linie die HF senkt - auf Grund seiner β -adrenolytischen Wirkung - und als Folge davon das HMV. Das SV dagegen wird nur willkürlich und nicht richtungsgebunden beeinflusst; dies kann man sich durch das relative, individuelle Überwiegen einer bestimmten Wirkungskomponente von Practolol erklären; die Zunahme

des SV durch das Überwiegen der intrinsic-adrenergen Eigenwirkung von Practolol, die Abnahme dagegen durch das Überwiegen der β -Rezeptorenblockade am Herzen und dem damit verbundenen Wegfall des adrenergen Antriebs; im Mittelwert gleichen sich die geringe Zunahme bzw. Abnahme des SV aus - es konnte hier keine statistisch-signifikante Änderung gefunden werden. Die geringfügige Erhöhung des gesamtperipheren Widerstandes ist vermutlich allein auf vaskuläre Regulationsmechanismen zurückzuführen, die das verminderte HMV kompensieren. Die eindeutige, hochsignifikante Senkung der HF sprechen ebenso wie der fehlende Einfluß auf die Blutdruckparameter für die kardioselektive Wirkung von Practolol. Die Senkung des linksventrikulären Arbeitsindex ($p < 0,005$) nach Practolol, sowie die Verminderung der arterio-venösen O_2 -Differenz, macht die Ökonomisierung der Herzarbeit durch die β -Rezeptorenblockade deutlich. Die Dämpfung der Hyperzirkulation bei den HHS-Patienten nach Gabe von β -Blockern äußert sich auch in der hochsignifikanten Verlängerung der Erscheinungszeit des Farbstoffindikators.

In unserer zweiten Untersuchungsreihe mit Propranolol fanden wir - grob gesehen - entsprechende Ergebnisse. Die graduellen Abweichungen lassen sich durch die verschiedenen, spezifischen Wirkungskomponenten von Propranolol - im Gegensatz zu Practolol - erklären. Am auffallendsten ist der wesentlich stärkere Anstieg des gesamt-peripheren Widerstandes nach Propranolol. Da diese Substanz eine gleichmäßige Affinität zu allen im Organismus vorhandenen β -Rezeptoren besitzt, überwiegen an den Gefäßen nach Blockierung der β -Rezeptoren die vasokonstriktorisch wirkenden α -Rezeptoren und es kommt infolge der Gefäßverengung zu einer Erhöhung des gesamt-peripheren Widerstandes über den Normbereich. Die richtungsgebundene, signifikante Senkung des SV und die geringe, statistisch jedoch sig-

nifikante Abnahme des systolischen Blutdruckes durch Propranolol weisen auf die im Vergleich zu anderen β -Rezeptorenblockern stärkere negativ-inotrope Wirkung dieser Substanz hin. Die ausgeprägteren, medikamentös bedingten Veränderungen der Kreislaufparameter (mit Ausnahme der HF) durch Propranolol sprechen auch für eine höhere Wirkstärke von Propranolol im Vergleich zu Practolol.

Im Tierversuch stehen die Wirkstärken von Propranolol zu Practolol in einem Verhältnis von 3 : 1 zueinander. Andererseits ist bei derartigen Vergleichen die Selektivität eines Blockers und der Grad der "intrinsic-adrenergen" Wirkung (die dosisabhängig ist) zu berücksichtigen. Der Membraneffekt von Propranolol scheint nach neueren Befunden von geringer Bedeutung zu sein (erst ab Dosen über 150 mg i.v.). Bereits nach der intravenösen Gabe von 5 mg Dociton^R war eine maximale β -adrenolytische Wirkung vorhanden.

2.4. ZUSAMMENFASSUNG

Bei insgesamt 16 Patienten wurde die β -adrenolytische Wirkung von Practolol bzw. Propranolol auf die hyperzirkulatorische Kreislaufsituation beim HHS untersucht. Dabei wurde u.a. das HMV mittels der Farbstoffverdünnungsmethode bestimmt. Es zeigte sich, daß nach Gabe von 20 mg Practolol i.v. vor allem die bei den 9 HHS-Patienten erhöhte HF und als Folge davon das HMV gesenkt wurden. Das SV blieb im Mittel unverändert hoch. Die zusätzlich beobachteten Änderungen der Kreislaufparameter (wie z.B. gesamt-peripherer Widerstand, Blut-

druckparameter, CI, linksventrikulärer Arbeitsindex) in Richtung einer Normalisierung der Hyperzirkulation waren entweder eine unmittelbare Folge des erniedrigten HMV oder müssen auf Regulationsmechanismen zur Kompensierung des gesenkten HMV zurückgeführt werden.

In der Untersuchungsreihe vor und nach Gabe von 5 bzw. 7,5 mg Propranolol (Dociton^R) i. v. fanden wir bei den 7 HHS-Patienten eine wesentlich stärkere Änderung der Kreislaufparameter. So fiel im Gegensatz zu Practolol nach Gabe von Propranolol eine deutliche Senkung des erhöhten SV bis auf Normalwerte auf und der in den Ausgangswerten stark erniedrigte gesamt-periphere Widerstand wurde bis über den Normalwert von $1100 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ erhöht. Auch wurde nach Propranolol der systolische Blutdruck zwar nur gering von 141 auf 136 mmHg, jedoch statistisch signifikant gesenkt.

2. 5. THERAPIEVORSCHLAG

Wie auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, sind β -Rezeptorenblocker zur medikamentösen Therapie des HHS als Mittel der Wahl anzusehen (unter Berücksichtigung der Kontraindikationen, die durch den Wegfall der β -adrenergen Stimulation erklärbar sind: manifeste Herzinsuffizienz, AV-Überleitungsstörungen höheren Grades, Obstruktion der Atemwege, besonders Asthma bronchiale). Dabei ist dem β -Blocker Practolol im Vergleich zu Propranolol der Vorzug zu geben, da er auf Grund seiner 'Kardioselektivität' die Hyperzir-

kulation normalisiert, die unerwünschte Begleitkomponente einer Bronchialobstruktion wegfällt. Practolol wurde von unseren Patienten subjektiv gut vertragen. Die grundsätzliche Forderung, daß jedes Pharmakon in der geringsten noch wirksamen Dosis und so kurz als möglich gegeben werden sollte, gilt auch hier. Darum sollte auf jeden Fall versucht werden, die medikamentöse Therapie mit einer physikalischen Therapie zu kombinieren. Denn richtig aufgebaute 'Trainingskuren' bieten zusätzlich noch den Vorteil des Milieuwechsels.

Langzeitbehandlungen mit β -Blockern wurden bisher noch nicht in vielen Fällen durchgeführt. In Einzelfällen haben wir Patienten bis zu vier Jahren mit β -Rezeptorenblockern behandelt, weil körperliches Training entweder nicht möglich oder wirkungslos war. Dabei haben wir ungünstige Nebenwirkungen oder Gewöhnung nicht beobachten können; eine sorgfältige Überwachung des Patienten jedoch ist in jedem Fall angezeigt.

3. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- AHLGUIST, R. P. : A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153, 586-600 (1948).
- AHLGUIST, R. P. : The adrenergic receptor.
J. pharm. Sci. 55, 359-367 (1966)
- BANSI, H. W. : Kreislaufstudien beim Basedow und bei der Herz-
neurose.
Ztschr. f. klin. Med. 110, 633-684 (1929)
- BARRET, A. M. ; CROWTHER, F. ; DUNLOP, D. ; SHANKS, R. J. ;
SMITH, L. M. :
Cardio-selective beta-blockade.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. - Pharmak. exp.
Path. 259, 152-153 (1968)
- BARRET, A. M. ; FITZGERALD, J. D. :
What is a β -blocker ?
Amer. Heart J. 76, 712-714 (1968)
- BLACK, J. W. ; DUNCAN, W. A. M. ; SHANKS, R. G. :
Comparison of some properties of pronethalol
and propranolol.
Brit. J. Pharmacol. 25, 577-591 (1965)
- BLACK, J. W. ; STEPHENSON, J. S. :
Pharmacology of a new adrenergic β -receptor blok-
king compound (nethalide).
Lancet 1962 II, 311-314
- BLOOMFIELD, D. A. ; SOWTON, E. :
Rate-independent effects of propranolol. The dif-
ferentiation between chronotropic, inotropic and
peripheral vascular responses.
Circulat. Res. 21, Suppl. III, 243-247 (1967)
- BOLLINGER, A. : Zur Diagnose des hyperkinetischen Herzsyndroms.
Dtsch. med. Wschr. 31, 1397-1398 (1967) - a

- BOLLINGER, A.: Therapie des hyperkinetischen Herzsyndroms.
Dtsch.med.Wschr. 31, 1399 (1967) - b
- BOLLINGER, A.; GANDER, M.; FORSTER, G.:
Pulsfrequenz und Leistungsfähigkeit vor und nach
 β -Rezeptoren-Blockade durch Propranolol.
Schweiz.med.Wschr. 95, 1075-1079 (1965)
- BOLLINGER, A.; SIMON, H. J.:
Einfluß adrenergischer β -Rezeptoren-Blockade
auf die Unterarmdurchblutung bei Patienten mit
hyperkinetischem Herzsyndrom und vegetativer
Ruhetachykardie.
Dtsch.med.Wschr. 92, 28-30 (1967)
- BRACHFELD, N.; GORLIN, R.:
Idiopathic hyperkinetic state: a new clinical syn-
drome.
Brit. Heart J. 22, 353-360 (1960)
- CANNON, W. B.; ROSENBLUETH, A.:
Automatic neuroeffector systems.
New York: MacMillan Co., 1937
- DALE, H. H.:
On some physiological actions of ergot.
J. Physiol. (Lond.) 34, 163-206 (1906)
- DELIUS, W.:
Beobachtungen über die Wirkung eines Beta-Re-
zeptoren-Blockers bei vegetativen Herz- und
Kreislaufstörungen.
Med.Klin. 62, 1128-1136 (1967)
- GATTENLÖHNER, W.; SCHNEIDER, K. W.; ROST, R.:
Beta-Rezeptorenblocker beim hyperzirkulatori-
schen Syndrom und beim Leistungssportler.
Med. Welt 42, 2298-2306 (1969)
- GEBHARDT, W.; WEGENER, M.; ZIX, R.; KLEMM, D.; BÜCHNER,
CH.; REINDELL, H.:
Therapeutische Erfahrungen bei Behandlung hyper-
toner Kreislaufregulationsstörung mit Inderal.
Wien.klin.Wschr. 79, 337-342 (1967)

- GORLIN, R. :
The hyperkinetic heart syndrome.
J. Amer. med. Ass. 182, 823-829 (1962)
- GORLIN, R.; BRACHFELD, N.; TURNER, J.D.; v. MESSER, J.;
SALAZAR, E. :
The idiopathic high cardiac output state.
J. Clin. Invest. 38, 2144-2153 (1959)
- GRAF, K.; STRÖM, G. :
Blood flow in extremities at rest in patients with
vasoregulatory asthenia (hyperkinetic circulation
and low physical work capacity).
Arch. Kreisl.-Forsch. 50, 231-250 (1966) - a
- GRAF, K.; STRÖM, G. :
Circulation reactions in the forearm and hand
during and after exercise in patients with vasore-
gulatory asthenia.
Arch. Kreisl.-Forsch. 50, 251-270 (1966) - b
- GRAF, K.; STRÖM, G. :
Circulatory and psychophysiological reactions to
adrenaline and noradrenaline in patients with va-
soregulatory asthenia.
Z. ges. exp. Med. 140, 91-112 (1966) - c
- HOLMGREN, A.; JONSSON, B.; LEVANDER, M.; LINDERHOLM, H.;
SJÖSTRAND, T.; STRÖM, G. :
Low physical working capacity in suspected heart
cases due to inadequate adjustment of peripheral
blood flow (Vasoregulatory Asthenia).
Acta med. scand. 158, 413-436 (1957)
- JUCHEMS, R.; WERTZ, U. :
Zentrale Hämodynamik des hyperkinetischen Syn-
droms unter Betarezeptorenblockade.
Münchener Med. Wschr. 49, 2567-2571 (1969)
- KLATENBACH, M.; BECKER, H. J.; BRUNN, V. :
Beeinflussung der körperlichen Leistungsfähigkeit
und der Muskeldurchblutung durch Beta-Rezepto-
renblocker bei hyperkinetischer Kreislaufregula-
tionsstörung.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 74 (1968), 565-569

- KRÜGER, K. : Zur medikamentösen Behandlung ergotrop-sympathicotoner Herzkreislaufstörungen.
Med. Klin. 62, 1313 (1967)
- LANDS, A.M.; ARNOLD, A.; McAULIFF, J.P.; LUDUENA, F.P.; BROWN, T.G. jun. :
Differentiation of Receptor Systems activated by Sympathomimetic Amines.
Nature 214, 597-598 (1967)
- LEWIS, T. : The Soldier's Heart and the Effort Syndrome.
Shaw and Sons, London, 1940
- LOHMÜLLER, G.; LYDTIN, H. :
Hyperkinetisches Herzsyndrom.
Med. Klin. 64, 2015-2018 (1969)
- LOHMÜLLER, G.; ALBRECHT, A.; LYDTIN, H. :
Plethysmographische Untersuchung über die Wirkung der β -Rezeptorenblocker Propranolol und Practolol auf die Unterschenkeldurchblutung bei Gesunden und Patienten mit hyperkinetischem Herzsyndrom.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 76 (1970), 927-930
- LYDTIN, H. : β -Rezeptorenblocker.
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, Springer Verlag 1970
- LYDTIN, H. : Die funktionellen kardiovaskulären Syndrome.
In der Reihe Allgemein Medizin Bd. 12, Hochdruck-Cardiologie
Herausgeber: Klaus, 1974 im Druck
- POWELL, C.E.; SLATER, H.J. :
Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro-analogue of isoproterenol.
J. Pharmacol. exp. Ther. 122, 480-488 (1958)
- STARR, I. : Abnormalities of the amount of the circulation (hyper- and hypokinemia) and their relation to neurocirculatory asthenia and kindred diagnosis.
Amer. J. Med. Sci. 204, 573-581 (1942)

STARR, I.; JONAS, L.:

Supernormal circulation in resting subjects (hyperkinemia). With a study of the relation of kinemic abnormalities to the basal metabolic rate.

Arch. Intern. Med. 71, 1-22 (1943)

TÖRÖK, E.; MATOS, L.; RAUSCH, J.; SIMONYI, J.:

The effects of propranolol in essential circulatory hyperkinesis.

Int. Z. klin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 2, 246-252 (1969)

ZANDER, E.; ZÖLLNER, N.:

Psychosomatische Aspekte des hyperkinetischen Herzsyndroms.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 75 (1969), 741-743

Herrn Prof. Dr. H. LYDTIN danke ich
für die Überlassung des Themas, sein
großes Interesse am Fortgang der Un-
tersuchung und zahlreiche Anregungen
und Unterstützungen, mit denen er die
vorliegende Arbeit förderte.

L E B E N S L A U F

I. Persönliche Daten

Name	Deubzer
Vorname	Monika
Geburtstag	16. April 1944
Geburtsort	Weiden i. d. Oberpfalz
Familienstand	ledig

II. Ausbildung

September 1950 - Juli 1955	Volksschule in Weiden
September 1955 - Juli 1964	Humanistisches Gymnasium in Weiden
Mai 1965 - Juli 1970	Studium der Medizin an der Universität München
September 1970 - Dezember 1970	Staatsexamen

III. Berufliche Tätigkeit

Juni 1971 - August 1971	Medizinalassistentin in der kinderchirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Schwabing
September 1971 - November 1971	Medizinalassistentin am Dr. v. Hauner'schen Kinderspital der Universität München
Dezember 1971 - April 1972	Medizinalassistentin an der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Mai 1972	Medizinalassistentin in der kinderchirurgischen Abteilung / Städt. Krankenhaus München-Schwabing

Juli 1972 -
März 1973

Assistenzärztin in der kinderchirurgischen Abteilung / Städt. Krankenhaus München-Schwabing

Seit 1. April 1973

Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle an der HNO-Poliklinik der Universität München (Anaesthesiabteilung)

